AGENCE FRANÇAISE de SÉCURITÉ SANITAIRE des PRODUITS de SANTÉ

SCHÉMA COMMUN

HÉPARINES DE BAS POIDS MOLÉCULAIRE

Information destinée aux professionnels de santé
Texte de référence utilisé pour la rédaction des AMM.
Ce texte a été approuvé le 31 janvier 2002, par la Commission d'AMM de l'Afssaps.

En plus des mentions légales communes aux différentes spécialités, les mentions spécifiques à certaines spécialités sont mentionnées en rouge sans préciser toutefois les formes pharmaceutiques concernées.

---

1. Spécialités commercialisées, principes actifs

Principe actif	Dénomination	Présentations existantes	Laboratoire
nadroparine	FRAXIPARINE	6 dosages en seringue pré-remplie	SANOFI SYNTHELABO FRANCE
nadroparine	FRAXODI	3 dosages en seringue pré-remplie	
réviparine	CLIVARINE	3 dosages en seringue pré-remplie	KNOLL-France
tinzaparine	INNOHEP	Préventif : 3 dosages en seringue pré-remplie Curatif : 3 dosages en seringue pré-remplie	LEO
enoxaparine	LOVENOX	5 dosages en seringue pré-remplie 1 dosage en flacon multidose	AVENTIS
daltéparine	FRAGMINE	4 dosages en seringue pré-remplie 1 dosage en ampoule	PHARMACIA

2. Indications thérapeutiques

Cette héparine est une héparine de bas poids moléculaire (HBPM).

Ses indications sont les suivantes (en fonction des dossiers fournis) :

- traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse en chirurgie, dans les situations à risque modéré ou élevé ; *(+ en chirurgie oncologique pour Fragmine)*
- traitement prophylactique des thromboses veineuses profondes chez les patients alités pour une affection médicale aiguë *(pour Lovenox uniquement)* :

. une insuffisance cardiaque de stade III ou IV de la classification NYHA,
. une insuffisance respiratoire aiguë,

. ou un épisode d'infection aiguë ou d'affection rhumatologique aiguë, associé à au moins un autre facteur de risque thromboembolique veineux ;
- prévention de la coagulation du circuit de circulation extra-corporelle au cours de l'hémodialyse (séances en général d'une durée de 4 heures) ;
- traitement curatif des thromboses veineuses profondes constituées ;
- traitement curatif des embolies pulmonaires sans signe de gravité, en l'absence de pathologie cardio-pulmonaire préexistante et à l'exclusion de celles susceptibles de relever d'un traitement thrombolytique ou chirurgical *(pour Innohep uniquement)* ;
- traitement de l'angor instable et de l'infarctus sans onde Q à la phase aiguë, en association avec l'aspirine *(pour Fragmine, Lovenox, Fraxiparine).*

3. Posologie et mode d'administration

VOIE SOUS-CUTANÉE (en dehors de l'indication en hémodialyse).

Cette présentation est adaptée à l'adulte. La possibilité d'insérer ultérieurement des posologies pédiatriques est envisagée.

Ne pas injecter par voie I.M.
1 .... ml de ..... correspond environ à ..... UI anti-Xa de .....

Technique de l'injection sous-cutanée

pour les flacons multidoses, l'utilisation d'aiguilles de très fin calibre (au maximum 0,5 mm de diamètre) est recommandée.
Pour les présentations en ampoule, il convient de mesurer exactement le volume à injecter à l'aide d'une seringue graduée.

L'injection sous-cutanée de la ..... doit être réalisée de préférence chez le patient en décubitus, dans le tissu cellulaire sous-cutané de la ceinture abdominale antérolatérale et postérolatérale, alternativement du côté droit et du côté gauche.
L'aiguille doit être introduite perpendiculairement et non tangentiellement, sur toute sa longueur, dans l'épaisseur d'un pli cutané réalisé entre le pouce et l'index de l'opérateur. Ce pli cutané doit être maintenu pendant toute la durée de l'injection.

Recommandation générale

La surveillance régulière de la numération plaquettaire est impérative pendant toute la durée du traitement en raison du risque de thrombopénie induite par l'héparine (TIH) (cf. Mises en garde et Précautions d'emploi).

Traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse en chirurgie

Ces recommandations s'appliquent en règle générale aux interventions chirurgicales effectuées sous anesthésie générale.
Pour les techniques de rachianesthésie et d'anesthésie péridurale, l'intérêt de l'injection pré-opératoire doit être évalué en raison du risque théorique accru d'hématome intra-rachidien (cf. Précautions d'emploi).

Fréquence d'administration

1 injection par jour.

Dose administrée :

Elle doit être fonction du niveau de risque individuel, lié au patient et au type de chirurgie.

Situation à risque thrombogène modéré

Dans le cas d'une chirurgie à risque thrombogène modéré et lorsque les patients ne présentent pas de risque thromboembolique élevé, la prévention efficace de la maladie thromboembolique est obtenue par une injection quotidienne d'une dose de ..... UI anti-Xa.
Le schéma thérapeutique étudié comporte une première injection effectuée 2 heures avant l'intervention.

Préciser l'équivalence des UI anti-Xa en ml, lorsque l'information est disponible (cf. tableaux de correspondance disponibles dans certains RCP).

Situations à risque thrombogène élevé

- chirurgie de la hanche et du genou :

la posologie est de ..... UI anti-Xa à raison d'une injection quotidienne.

Le schéma thérapeutique étudié comporte une première injection de .... effectuée .... heures avant l'intervention.

*- pour **Fragmine**, remplacer la phrase précédente par: « La première injection sera pratiquée:*
. soit dans les 2 heures avant l'intervention dans le cas d'une moitié de dose (2500 UI anti-Xa) ; la même dose sera renouvelée 12 heures plus tard,
. soit le soir précédent l'intervention dans le cas d'une dose totale (5000 UI anti-Xa) ; la même dose sera renouvelée 24 heures plus tard »
*- pour **Fraxiparine**, la posologie est adaptée en fonction du poids :*
. 38 UI anti-Xa/kg
en pré-opératoire, soit 12 heures avant l'intervention,
en postopératoire, dés la 12ème heure après la fin de l'intervention,
puis quotidiennement jusqu'au 3ème jour post-opératoire inclus.
. 57 UI anti-Xa/kg à partir du 4ème jour post-opératoire.

- Autres situations :

lorsque le risque thromboembolique lié au type de chirurgie (notamment cancérologique) et/ou au patient (notamment antécédents de maladie thromboembolique) paraît majoré, on peut envisager le recours à une posologie prophylactique identique à celle de l'orthopédie à risque élevé (hanche, genou).

La phrase ci-dessus ne s'applique qu'aux spécialités Lovenox et Clivarine
*- pour la **Fraxiparine**, la dose administrée ne peut en aucun cas être identique à celle de l'orthopédie à risque élevé, cette posologie ne correspond pas au schéma thérapeutique de cette spécialité (2850 UI anti-Xa).*

*- pour **Innohep** : ce libellé introduirait une notion nouvelle, l'utilisation d'une dose identique à celle de la chirurgie à risque élevé. Ceci ne correspond pas au RCP d'Innohep qui préconise une dose intermédiaire (3500 UI anti-Xa).*
*- pour **Fragmine** : remplacer la phrase précédente par « En chirurgie oncologique, la daltéparine a établi son efficacité à la posologie de 5000 UI anti-Xa par jour, selon le même schéma posologique qu'en chirurgie orthopédique de hanche. »*

Durée de traitement :

le traitement par HBPM, accompagné des techniques habituelles de contention élastique des membres inférieurs, doit être maintenu jusqu'à déambulation active et complète du patient :

- en chirurgie générale, la durée du traitement par HBPM doit être inférieure à 10 jours, en dehors d'un risque thromboembolique veineux particulier lié au patient (cf. Précautions d'emploi, surveillance plaquettaire) ;
- l'intérêt d'un traitement prophylactique en chirurgie orthopédique de hanche par une injection de ..... à la dose de ..... durant 4 à 5 semaines *(Lovenox)* ou 35 jours *(Fragmine)* après l'intervention a été établi.

Cette dernière phrase ne s'applique qu'aux spécialités ayant présenté des dossiers spécifiques (Lovenox,Fragmine)

Si le risque thromboembolique veineux persiste au delà de la période de traitement recommandée, il est nécessaire d'envisager la poursuite de la prophylaxie, notamment par les anticoagulants oraux. Toutefois, le bénéfice clinique d'un traitement à long terme par héparine de bas poids moléculaire ou par anti-vitamine K n'est pas évalué à l'heure actuelle.

Traitement prophylactique en milieu médical *(pour Lovenox)*

Dose administrée :

la posologie est de 40 mg soit 4000 UI anti-Xa/0,4 ml, à raison d'une injection sous-cutanée par jour.

Durée du traitement :

le bénéfice du traitement a été établi pour une durée de traitement comprise entre 6 et 14 jours. Aucune donnée n'est actuellement disponible concernant l'efficacité et la sécurité d'une prophylaxie prolongée au-delà de 14 jours. Si les facteurs de risque thromboemboliques persistent, il est nécessaire d'envisager un traitement prophylactique prolongé, notamment par anti-vitamine K.

Prévention de la coagulation du circuit de circulation extracorporelle/hémodialyse

INJECTION PAR VOIE INTRAVASCULAIRE (dans la ligne artérielle du circuit de la dialyse).

Chez les patients bénéficiant de séances d'hémodialyse itératives, la prévention de la coagulation dans le circuit d'épuration extra-rénale est obtenue en injectant une dose initiale de ... UI/kg dans la ligne artérielle du circuit de dialyse, en début de séance.
Cette dose, administrée en bolus intravasculaire unique, n'est adaptée que pour les séances de dialyse de 4 heures ou moins. Elle est susceptible d'être modifiée ultérieurement, en raison de l'importante variabilité intra et interindividuelle.
La dose maximale recommandée est de ..... UI anti-Xa/kg.

A adapter selon la spécialité, en particulier :
Innohep : adaptation posologique pour les poids extrêmes ;
Fragmine : remplacer « Elle est susceptible d'être modifiée ultérieurement, en raison de l'importante variabilité intra et interindividuelle » par « Elle est susceptible d'être modifiée ultérieurement, en raison de l'importante variabilité intra et interindividuelle et de la durée de la séance. »

Posologies recommandées pour des séances > 4 heures :
Dose initiale : injection directe de...à.....UI anti-Xa/kg
Dose d'entretien : perfusion de ....à.....UI anti-Xa/kg/h.
Lovenox : information sur les hémodialysés à haut risque hémorragique.

Traitement curatif des thromboses veineuses profondes (TVP) *(et des embolies pulmonaires non graves pour Innohep)*

Toute suspicion de TVP doit être confirmée rapidement par des examens adaptés.

Fréquence d'administration :

2 injections par jour espacées de 12 heures ou 1 injection par jour (suivant les dossiers).

Dose administrée :

la dose par injection est de .... UI anti-Xa/kg.
La posologie des HBPM n'a pas été évaluée en fonction du poids corporel chez les patients d'un poids supérieur à 100 kg ou inférieur à 40 kg. Il peut apparaître une moindre efficacité des HBPM pour les patients de poids supérieurs à 100 kg, ou un risque hémorragique accru pour les patients de poids inférieur à 40 kg. Une surveillance clinique particulière s'impose.

Ajouter l'information « avec une dose maximale de ....par injection » lorsqu'elle existe.

Durée de traitement des TVP

Le traitement par HBPM doit être relayé rapidement par les anticoagulants oraux, sauf contre-indication.
La durée du traitement par HBPM ne doit pas excéder 10 jours, délai d'équilibration par les AVK inclus, sauf en cas de difficultés d'équilibration (cf. Précautions d'emploi : surveillance plaquettaire). Le traitement anticoagulant oral doit donc être débuté le plus tôt possible.

Durée de traitement dans l'embolie pulmonaire non grave *pour Innohep*

La durée moyenne de traitement est de 7 jours.

Traitement curatif de l'angor instable/IDM sans onde Q *(pour Lovenox, Fragmine, Fraxiparine)*

La ..... est administrée en 2 injections sous-cutanées par jour (espacées de 12 heures), de .... UI Anti-Xa /kg chacune, en association avec l'aspirine (posologies recommandées : 75 à 325 mg par voie orale, après une dose de charge minimale de 160 mg).
La durée recommandée de traitement est de .... jours environ jusqu'à stabilisation clinique.

Si un traitement thrombolytique s'avère nécessaire, en l'absence de données cliniques sur l'administration conjointe de ..... et de thrombolytique, il est recommandé d'interrompre le traitement par ..... et de prendre en charge ce patient de façon habituelle.

4. Contre-indications

- Quelles que soient les doses (curatives ou préventives) ce médicament NE DOIT PAS ÊTRE UTILISÉ dans les situations suivantes :
  - hypersensibilité à la .....
  - antécédents de thrombopénie induite par l'héparine (ou TIH) grave de type II sous héparine non fractionnée ou sous héparine de bas poids moléculaire (cf. Précautions d'emploi) ;
  - manifestations ou tendances hémorragiques liées à des troubles de l'hémostase (les coagulations intravasculaires disséminées peuvent être une exception à cette règle, lorsqu'elles ne sont pas liées à un traitement par l'héparine – patient (voir Section « précautions d'emploi » de la rubrique « Mises en garde et précautions particulières d'emploi ») ;
  - lésion organique susceptible de saigner.

- A dose curative, ce médicament NE DOIT PAS ÊTRE UTILISÉ dans les cas suivants:
  - hémorragie intracérébrale ;
  - en l'absence de données, insuffisance rénale sévère (définie par une clairance de la créatinine de l'ordre de 30 ml/min selon l'estimation de la formule de Cockroft), en dehors de la situation particulière de la dialyse. Pour le calcul de la formule de Cockroft, il est nécessaire de disposer d'un poids récent du patient (voir Section « précautions d'emploi » de la rubrique « Mises en garde et précautions particulières d'emploi »). Dans ce cas, utiliser l'héparine non fractionnée ;
  - de plus, une anesthésie péridurale, ou une rachianesthésie ne doivent jamais être effectuée lors d'un traitement curatif par HBPM.

$ A dose curative, ce médicament est GÉNÉRALEMENT DÉCONSEILLÉ dans les cas suivants:
  - accident vasculaire cérébral ischémique à la phase aiguë, avec ou sans troubles de la conscience. Lorsque l'accident vasculaire cérébral est d'origine embolique, le délai à respecter est de 72 heures. La preuve de l'efficacité des HBPM à dose curative n'a cependant pas été établie à ce jour, quelles que soient la cause, l'étendue et la sévérité clinique de l'infarctus cérébral ;
  - endocardite infectieuse aiguë (en dehors de certaines cardiopathies emboligènes) ;
  - insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine > 30 et < 60 ml/min) ;

  De plus ce médicament à doses curatives est GÉNÉRALEMENT DÉCONSEILLÉ, chez tous les sujets quel que soit l'âge, en association avec (cf. Interactions médicamenteuses) :
  - **l'acide acétylsalicylique aux doses antalgiques, anti-pyrétiques et anti-inflammatoires**,
  - **les AINS** (*voie générale*),
  - **le dextran 40** (*voie parentérale*),

- A dose préventive, ce médicament est GÉNÉRALEMENT DÉCONSEILLÉ dans les cas suivants :
  - insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de l'ordre de 30 ml/min selon l'estimation de la formule de Cockroft, voir Section « Précautions d'emploi » de la rubrique « Mises en garde et précautions particulières d'emploi ») ;
  - dans les 24 premières heures qui suivent une hémorragie intracérébrale.

  De plus ce médicament à doses préventives est GÉNÉRALEMENT DÉCONSEILLÉ, **chez le sujet âgé** de plus de 65 ans, en association avec (cf. Interactions médicamenteuses) :
  - **l'acide acétylsalicylique aux doses antalgiques, anti-pyrétiques et anti-inflammatoires,**
  - **les AINS** (*voie générale*),
  - **le dextran 40** (*voie parentérale*),

5. Mises en garde et précautions particulières d'emploi

Bien que les différentes spécialités d'héparines de bas poids moléculaire aient toutes des concentrations exprimées en unités internationales anti-Xa, leur efficacité ne se limite pas à cette activité anti-Xa. Il serait dangereux de substituer le schéma posologique d'une HBPM par celui d'une autre, chaque schéma ayant été validé par des études cliniques spécifiques. Il y a donc lieu d'être particulièrement vigilant et de respecter le mode d'emploi spécifique de chacune des spécialités.

Mises en garde

Risque hémorragique

Il est impératif de respecter les schémas thérapeutiques recommandés (posologies et durées de traitement). Dans le cas contraire, des accidents hémorragiques peuvent s'observer, surtout chez les sujets à risque (sujets âgés, insuffisants rénaux....).

Les accidents hémorragiques graves ont notamment été observés :
- chez le sujet âgé, notamment du fait de la détérioration de la fonction rénale liée à l'âge,
- en cas d'insuffisance rénale,
- en cas de poids inférieur à 40 kg,
- en cas de traitement prolongé au-delà de la durée moyenne préconisée de 10 jours,
- en cas de non-respect des modalités thérapeutiques conseillées (notamment durées de traitement et adaptation de la dose en fonction du poids pour les traitements curatifs).
- en cas d'association à des médicaments majorant le risque hémorragique (cf.Interactions médicamenteuses).

Dans tous les cas, une surveillance particulière est indispensable chez les patients âgés et/ou insuffisants rénaux, ainsi qu'en cas de traitement prolongé au-delà de 10 jours.
Pour détecter une accumulation, une mesure de l'activité anti-Xa peut être utile dans certains cas (cf. Précautions d'emploi/Surveillance biologique).

Risque de Thrombopénie induite par l'héparine (TIH)

Devant un patient traité par HBPM (à dose curative ou préventive) qui présente un événement thrombotique, tel que :
- une aggravation de la thrombose pour laquelle il est traité,
- une phlébite,
- une embolie pulmonaire,
- une ischémie aiguë des membres inférieurs,
- voire un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral ischémique,

il faut systématiquement penser à une thrombopénie induite par l'héparine (TIH) et faire pratiquer en urgence une numération des plaquettes (cf. Précautions d'emploi).

Pour les présentations en 1 injection par jour dans le traitement curatif

..... est réservée au traitement curatif des TVP *(et de l'embolie pulmonaire pour Innohep)* et s'administre en une seule injection quotidienne.

Utilisation chez l'enfant

En l'absence de données, l'utilisation des HBPM chez l'enfant n'est pas recommandée.

Prophylaxie médicale (uniquement pour Lovenox)

Dans le cas d'un épisode aigu d'une maladie infectieuse ou rhumatologique, le traitement prophylactique n'est justifié qu'en cas d'association à au moins un des facteurs de risque thrombo-embolique veineux suivants :
. âge > 75 ans,
. cancer,
. antécédents thromboemboliques veineux,
. obésité,
. traitement hormonal,
. insuffisance cardiaque,
. insuffisance respiratoire chronique ;

En prophylaxie médicale, l'expérience disponible chez les patients âgés de plus de 80 ans et de poids inférieur à 40 kg est très limitée.

Précautions d'emploi

Fonction rénale

Avant d'instaurer un traitement par HBPM, il est indispensable d'évaluer la fonction rénale, et plus particulièrement chez le sujet âgé à partir de 75 ans, en calculant la clairance de la créatinine (Clcr), à l'aide de la formule de Cockroft en disposant d'un poids récent du patient :

Chez l'homme, Clcr = (140 - âge) x poids / (0.814 x créatininémie) avec l'âge exprimé en années, le poids en kg, la créatininémie en **:** mol/L.

Cette formule doit être corrigée pour les femmes en multipliant le résultat par 0.85.

Lorsque la créatinine est exprimée en mg/ml, multiplier par un facteur 8.8.

La mise en évidence d'une insuffisance rénale sévère (Clcr de l'ordre de 30 ml/min) contre-indique la prescription d'HBPM dans les indications curatives (cf. Contre-indications).

Surveillance biologique

Surveillance plaquettaire

Thrombopénie induite par héparine ou TIH
Il existe un risque de thrombopénie grave, parfois thrombosante, induite par l'héparine (héparine non fractionnée et moins fréquemment héparines de bas poids moléculaire), d'origine immunologique dite de type II (voir aussi Effets indésirables).

En raison du risque de TIH, une surveillance de la numération plaquettaire est nécessaire, quelles que soient l'indication du traitement et la posologie administrée.

Pratiquer une numération plaquettaire avant traitement ou au plus tard dans les 24 heures après l'instauration du traitement, puis deux fois par semaine pendant la durée usuelle du traitement.

Si un traitement prolongé s'avère nécessaire dans certains cas particuliers (c'est à dire chirurgie de la hanche pour *Lovenox et Fragmine, deuxième et troisième trimestre des grossesses à risque pour Lovenox aux doses préventives, cf. rubrique Grossesse - allaitement)*, le rythme de contrôle sera de 2 fois par semaine, pendant le premier mois de traitement (période de risque maximale) puis porté à une fois par semaine, et cela jusqu'à l'arrêt du traitement.

Une TIH doit être suspectée devant un nombre de plaquettes < 100.000/mm^3 et/ou une chute relative des plaquettes de 30 à 50 % sur 2 numérations successives. Elle apparaît essentiellement entre le 5ème et le 21ème jour suivant l'instauration du traitement héparinique (avec un pic de fréquence aux environs du 10ème jour).

Mais elle peut survenir beaucoup plus précocement, lorsque des antécédents de thrombopénie sous héparine existent, et des cas isolés ont été rapportés au-delà de 21 jours. De tels antécédents seront donc systématiquement recherchés au cours d'un interrogatoire approfondi avant le début du traitement. En outre, le risque de récidive, en cas de réintroduction de l'héparine, pourrait persister plusieurs années voire indéfiniment (cf Contre indications).

Dans tous les cas, l'apparition d'une TIH constitue une situation d'urgence et nécessite un avis spécialisé.
Toute baisse significative (30 à 50 % de la valeur initiale) de la numération plaquettaire doit donner l'alerte, avant même que cette valeur n'atteigne un seuil critique. La constatation d'une diminution du nombre des plaquettes impose dans tous les cas :

1)- un contrôle immédiat de la numération ;

2)- la suspension immédiate du traitement héparinique, si la baisse est confirmée, voire accentuée, lors de ce contrôle, en l'absence d'une autre étiologie évidente.

Un prélèvement doit être réalisé sur tube citraté pour réaliser des tests d'agrégation plaquettaire *in vitro* et des tests immunologiques. Mais, dans ces conditions, la conduite à tenir immédiate ne repose pas sur le résultat de ces tests d'agrégation plaquettaire *in vitro* ou immunologiques, car seuls quelques laboratoires spécialisés les pratiquent en routine et le résultat n'est obtenu, dans le meilleur des cas, qu'au bout de plusieurs heures. Ces tests doivent cependant être réalisés pour aider au diagnostic de cette complication, car en cas de poursuite du traitement héparinique, le risque de thrombose est majeur.

3)- la prévention ou le traitement des complications thrombotiques de la TIH.

Si la poursuite de l'anticoagulation semble indispensable, l'héparine doit être relayée par une autre classe d'antithrombotiques : danaparoï de sodique ou hirudine, prescrits suivant les cas à dose préventive ou curative.

Le relais par les AVK ne sera pris qu'après normalisation de la numération plaquettaire, en raison du risque d'aggravation du phénomène thrombotique par les AVK.

Relais de l'héparine par les AVK

Renforcer alors la surveillance clinique et biologique (temps de Quick exprimé en INR) pour contrôler l'effet des AVK.

En raison du temps de latence précédant le plein effet de l'antivitamine K utilisé, l'héparine doit être maintenue à dose équivalente pendant toute la durée nécessaire pour que l'INR soit dans la zone thérapeutique souhaitable de l'indication lors de deux contrôles successifs.

Contrôle de l'activité anti-facteur Xa

La majorité des études cliniques qui ont démontré l'efficacité des HBPM ayant été conduites avec une dose adaptée au poids et sans surveillance biologique particulière, l'utilité d'une surveillance biologique n'a pas été établie pour apprécier l'efficacité d'un traitement par HBPM. Toutefois, la surveillance biologique par détermination de l'activité anti-Xa peut être utile pour gérer le risque hémorragique, dans certaines situations cliniques fréquemment associées à un risque de surdosage.

Ces situations concernent essentiellement les indications curatives des HBPM, en raison des doses administrées, quand existe:

- une insuffisance rénale légère à modérée (clairance estimée selon la formule de Cockroft de l'ordre de 30 ml/min à 60 ml/min) : en effet, contrairement à l'héparine standard non fractionnée, les HBPM s'éliminent en grande partie par le rein et toute insuffisance rénale peut conduire à un surdosage relatif. L'insuffisance rénale sévère constitue quant à elle, une contre-indication à l'utilisation des HBPM aux doses curatives (cf. Contre-Indications);
- un poids extrême (maigreur voire cachexie, obésité) ;
- une hémorragie inexpliquée.

A l'inverse, la surveillance biologique n'est pas recommandée aux doses prophylactiques si le traitement par HBPM est conforme aux modalités thérapeutiques conseillées (en particulier pour la durée du traitement), ainsi qu'au cours de l'hémodialyse.

Afin de détecter une possible accumulation après plusieurs administrations, il est le cas échéant recommandé de prélever le sang du patient au pic maximal d'activité (selon les données disponibles), c'est-à-dire :

- environ 4 heures après la 3ème administration, lorsque le médicament est délivré en 2 injections SC par jour,
- environ 4 heures après la 2ème administration, lorsque le médicament est délivré en 1 injection SC par jour.

La répétition du dosage de l'activité anti-Xa pour mesurer l'héparinémie, par exemple tous les 2 à 3 jours, sera discutée au cas par cas, en fonction des résultats du dosage précédent, et une éventuelle modification de la dose d'HBPM sera envisagée.

Pour chaque HBPM et chaque schéma thérapeutique, l'activité anti-Xa générée est différente. A titre indicatif, d'après les données disponibles, la moyenne observée (écart-type) à la 4e heure pour YY..délivrée à la dose de YY.en 2 (ou 1) injection(s) par 24 h a été de YY.

Cette valeur moyenne a été observée au cours des essais cliniques pour les dosages d'activité anti-Xa effectués par méthode chromogénique (amidolytique).

Temps de céphaline avec activateur (TCA)

Certaines HBPM allongent modérément le TCA. En l'absence de pertinence clinique établie, toute surveillance du traitement fondée sur ce test est inutile.

Réalisation d'un rachianesthésie/anesthésie péridurale en cas de traitement préventif par HBPM

Comme avec les autres anticoagulants, de rares cas d'hématomes intra-rachidiens entraînant une paralysie prolongée ou permanente ont été rapportés lors de l'administration d'HBPM au décours d'une rachianesthésie ou d'une anesthésie péridurale.

Le risque d'hématome intra-rachidien paraît plus important avec la péridurale avec cathéter, qu'avec la rachianesthésie.

Le risque de ces événements rares peut être augmenté par l'utilisation post-opératoire prolongée de cathéters périduraux.

Si un traitement pré-opératoire par HBPM est nécessaire (alitement prolongé, traumatisme) et que le bénéfice d'une anesthésie loco-régionale rachidienne a été soigneusement évalué, cette technique pourra être utilisée chez un patient ayant reçu une injection pré-opératoire d'HBPM, à condition de respecter un délai d'au moins 12 h entre l'injection d'héparine et la réalisation de l'anesthésie rachidienne. Une surveillance neurologique attentive est recommandée, en raison du risque d'hématome intra-rachidien.
Dans la quasi-totalité des cas, le traitement prophylactique par HBPM pourra être débuté dans les 6 à 8 heures qui suivent la réalisation de la technique ou l'ablation du cathéter, sous couvert d'une surveillance neurologique.
Une attention particulière sera portée en cas d'association avec d'autres médicaments interférant avec l'hémostase (notamment anti-inflammatoires non stéroï diens, aspirine).

Situations à risque

La surveillance du traitement sera renforcée dans les cas suivants :

- insuffisance hépatique,
- antécédents d'ulcères digestifs ou de toute autre lésion organique susceptible de saigner,
- maladies vasculaires de la choriorétine,
- en période post-opératoire après chirurgie du cerveau et de la moëlle épinière, la réalisation d'une ponction lombaire devra être discutée en tenant compte du risque de saignement intra-rachidien. Elle devra être différée chaque fois que possible.

6. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémiants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les inhibiteurs de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroï diens, les héparines (de bas poids moléculaire ou non fractionnées), la ciclosporine et le tacrolimus, le triméthoprime.
La survenue d'une hyperkaliémie peut dépendre de l'existence de facteurs de risque associés. Ce risque est majoré en cas d'association des médicaments sus-cités.

Chez le sujet de moins de 65 ans aux doses curatives d'HBPM,

et chez le sujet âgé (> 65 ans) quelle que soit la dose d'HBPM.

Associations déconseillées

+ Acide acétylsalicylique aux doses antalgiques, anti-pyrétiques et anti-inflammatoires (et, par extrapolation, autres salicylés) :
Augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastro-duodénale par les salicylés).
Utiliser un analgésique antipyrétique non salicylé (type paracétamol**).**

+ A.I.N.S. (voie générale) :
Augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastro- duodénale par les anti-inflammatoires non stéroï diens).
Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite.

\+ **Dextran 40 (voie parentérale) :**
Augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire par le Dextran 40).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

\+ **Anticoagulants oraux :**
Potentialisation de l'action anticoagulante.
Lors du relais de l'héparine par l'anticoagulant oral, renforcer la surveillance clinique.

Associations à prendre en compte

+ Antiagrégants plaquettaires (autres que acide acétylsalicylique à doses antalgiques, anti-pyrétiques et anti-inflammatoires et AINS) : abciximab, acide acétylsalicylique aux doses anti-agrégantes dans les indications cardiologiques et neurologiques, beraprost, clopidogrel, eptifibatide, iloprost, ticlopidine, tirofiban :
Augmentation du risque hémorragique.

Chez le sujet de moins de 65 ans aux doses préventives d'HBPM

Associations à prendre en compte

L'utilisation conjointe de médicaments agissant à divers niveaux de l'hémostase majore le risque de saignement. Ainsi, quel que soit l'âge, l'association des HBPM à doses préventives aux anticoagulants oraux, aux antiagrégants plaquettaires (abciximab, AINS, acide acétylsalicylique quelle que soit la dose, clopidogrel, eptifibatide, iloprost, ticlopidine, tirofiban) et aux thrombolytiques doit être prise en compte en maintenant une surveillance clinique et éventuellement biologique.

7. Grossesse et allaitement

Grossesse

Pour Lovenox

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène des HBPM. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

Traitement préventif au 1er trimestre et traitement curatif

En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou foetotoxique de l'énoxaparine lorsqu'elle est administrée à dose préventive pendant le premier trimestre de la grossesse ou à dose curative pendant toute la grossesse. En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser l'énoxaparine à dose préventive pendant le 1er trimestre de la grossesse ou à dose curative pendant toute la grossesse.

Si une anesthésie péridurale est envisagée, il convient, dans la mesure du possible, de suspendre le traitement héparinique, au plus tard dans les 12 heures qui précédent l'anesthésie, pour un traitement préventif.

Traitement préventif au cours des 2ème et 3ème trimestres

En clinique, l'utilisation de l'énoxaparine à dose préventive au cours d'un nombre limité de grossesses, au cours des 2ème et 3ème trimestres, n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou foetotoxique particulier à ce jour. Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer les conséquences d'une exposition dans ces conditions.

En conséquence, l'utilisation de l'énoxaparine à dose préventive au cours des 2ème et 3éme trimestres de la grossesse ne doit être envisagée que si nécessaire.

Si une anesthésie péridurale est envisagée, il convient, dans la mesure du possible, de suspendre le traitement héparinique, au plus tard dans les 12 heures qui précédent l'anesthésie, pour un traitement préventif.

Pour les autres HBPM

- Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène de.....
  En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu.

En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.
- En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou foetotoxique de la ... lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse.
- En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser la ... pendant la grossesse.

Si une anesthésie péridurale est envisagée, il convient, dans la mesure du possible, de suspendre le traitement héparinique au plus tard dans les 12 heures qui précédent l'anesthésie, pour un traitement préventif.

Allaitement

La résorption digestive chez le nouveau-né étant a priori improbable, un traitement par une héparine de bas poids moléculaire n'est pas contre-indiqué chez la femme qui allaite.

8. Effets indésirables

Manifestations hémorragiques qui surviennent essentiellement en présence :

. *de facteurs de risque associés* : lésions organiques susceptibles de saigner, certaines associations médicamenteuses (Cf contre-indications et interactions médicamenteuses), âge, insuffisance rénale, faible poids,

. *de non respect des modalités thérapeutiques*, notamment durée de traitement et adaptation de la dose en fonction du poids (Cf Mises en garde / risque hémorragique).

De rares cas d'hématomes intrarachidiens ont été rapportés lors de l'administration d'héparine de bas poids moléculaire au cours d'une rachianesthésie, d'une analgésie ou d'une anesthésie péridurale.

Ces événements ont entraîné des lésions neurologiques de gravité variable dont des paralysies prolongées ou permanentes (Cf. Précautions d'emploi).

L'administration par voie sous-cutanée peut entraîner la survenue d'hématomes aux points d'injection. Ils sont majorés par le non respect de la technique d'injection ou l'utilisation d'un matériel d'injection inadéquat. Des nodules fermes disparaissant en quelques jours traduisent un processus inflammatoire et ne sont pas un motif d'arrêt du traitement.

Des thrombopénies ont été rapportées. Elles sont de deux types :
. les plus fréquentes, de type I, sont habituellement modérées (> 100 000/mm^3), précoces (avant le $5^{ème}$ jour) et ne nécessitent pas l'arrêt du traitement,
. rarement, des thrombopénies immuno-allergiques graves de type II (TIH). Leur prévalence est encore mal évaluée (cf. Rubrique Mises en garde et Précautions d'emploi).

De rares nécroses cutanées au point d'injection ont été signalées avec les héparines. Ces réactions peuvent être précédées d'un purpura ou de placards érythémateux, infiltrés et douloureux. La suspension du traitement doit être immédiate.

Rares manifestations allergiques cutanées ou générales susceptibles, dans certains cas, de conduire à l'arrêt du médicament.

Le risque d'ostéoporose ne peut être exclu, comme avec les héparines non fractionnées, en cas de traitement prolongé.

Elévation transitoire des transaminases.

Quelques cas d'hyperkaliémie.

9. Surdosage

Le surdosage accidentel après administration sous-cutanée de doses massives d'héparine de bas poids moléculaire pourrait entraîner des complications hémorragiques.
En cas d'hémorragie, un traitement par sulfate de protamine peut être indiqué dans certains cas, en tenant compte des faits suivants :

. son efficacité est nettement inférieure à celle rapportée lors d'un surdosage par l'héparine non fractionnée ;
. en raison de ses effets indésirables (notamment choc anaphylactique), le rapport bénéfice/risque du sulfate de protamine sera soigneusement évalué avant prescription.
La neutralisation est dans ce cas effectuée par l'injection intraveineuse lente de protamine (sulfate ou chlorhydrate).

La dose de protamine utile est fonction :

. de la dose d'héparine injectée (on peut utiliser 100 UAH de protamine pour neutraliser l'activité de 100 UI anti-Xa d'héparine de bas poids moléculaire),
. du temps écoulé depuis l'injection de l'héparine, avec éventuellement une réduction des doses de l'antidote.

Néanmoins, il n'est pas possible de neutraliser totalement l'activité anti-Xa.
Par ailleurs, la cinétique de résorption de l'héparine de bas poids moléculaire peut rendre cette neutralisation transitoire, et nécessiter de fragmenter la dose totale calculée de protamine en plusieurs injections (2 à 4) sur 24 heures.

En cas d'ingestion, même massive, d'héparine de bas poids moléculaire (aucun cas rapporté), aucune conséquence grave n'est, *a priori*, à redouter, compte tenu de la très faible résorption du produit aux niveaux gastrique et intestinal.

10. Propriétés pharmacodynamiques

B01 AB : ANTI-THROMBOTIQUE/GROUPE DE L'HÉPARINE

La ..... est une héparine de bas poids moléculaire dans laquelle les activités anti-thrombotiques et anticoagulants de l'héparine standard ont été dissociées.
Elle est caractérisée par une activité anti-Xa plus élevée que l'activité anti-IIa ou antithrombinique.
Pour la ..... le rapport entre ces deux activités est compris entre ... et ....

Aux doses prophylactiques, la ..... n'entraîne pas de modification notable du TCA.
Aux doses curatives, au pic maximum d'activité, le TCA peut être allongé de x à y fois le temps du témoin. Cet allongement est le reflet de l'activité antithrombinique résiduelle de ....

11. Propriétés pharmacocinétiques

Les paramètres pharmacocinétiques sont étudiés à partir de l'évolution des activités anti-Xa plasmatiques.

Biodisponibilité :

après injection par voie sous-cutanée, la résorption du produit est rapide et proche de 100%; l'activité plasmatique maximale est observée entre la 3ème et la 4ème heure si la .... est administrée en 2 injections par jour.
Ce pic d'activité est décalé à ... si la ..... est administrée en 1 injection par jour.

Métabolisme :

il s'effectue essentiellement au niveau hépatique (désulfatation, dépolymérisation).

Distribution :

après injection par voie sous-cutanée, la demi-vie de l'activité anti-Xa est supérieure pour les héparines de bas poids moléculaire, comparativement aux héparines non fractionnées.
Cette demi-vie est de l'ordre de 3 à 4 heures.
Quant à l'activité anti-IIa, elle disparaît plus rapidement du plasma que l'activité anti-Xa avec les héparines de bas poids moléculaire.

Elimination :

l'élimination s'effectue principalement par voie rénale sous forme peu ou pas métabolisée.

Populations à risque :

Sujet âgé

La fonction rénale étant physiologiquement diminuée, la demi-vie est allongée à .....h. Cette modification n'a pas d'influence sur les doses et le rythme des injections en traitement préventif tant que la fonction rénale de ces patients reste dans des limites acceptables, c'est-à-dire faiblement altérée.
Il est indispensable d'évaluer systématiquement la fonction rénale des sujets âgés de plus de 75 ans par la formule de Cockroft, avant l'instauration d'un traitement par HBPM (cf. Précautions d'emploi).

Insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine > 30 ml/min) :

il peut être utile dans certains cas de contrôler l'activité anti-Xa circulante pour éliminer un surdosage dans les indications curatives (cf. Précautions d'emploi).

Hémodialyse

Mentions spécifiques par spécialité, si elles existent.